(12) **PATENT**

(19) NO (11) **330136** (13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.
A61K 8/99 (2006.01)
A61K 35/74 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20022144	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2000.11.02 PCT/FR2000/03048
(22)	Inng.dag	2002.05.03	(85)	Videreføringsdag	2002.05.03
(24)	Løpedag	2000.11.02	(30)	Prioritet	1999.11.05, FR, 9913917
(41)	Alm.tilgj	2002.06.20			
(45)	Meddelt	2011.02.21			
(83)	Biol.mat. dep	I 1332, I 1778			

(73) Innehaver sanofi-aventis, 174, avenue de France, FR-75013 PARIS, Frankrike
(72) Oppfinner Pierre Casellas, 10, rue Carl Von Linné, FR-34090 MONTPELLIER, Frankrike
Jean-Marie Derocq, 6, rue des Clauzes, FR-34570 MURVIEL-LES-MONTPELLIER, Frankrike
Joëlle Guesnet, 13, Villa Bellevue, F-91440 Bures-sur-Yvette, Frankrike
(74) Fullmektig Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54) Benevnelse **Slankende kosmetisk preparat**

(56) Anførte publikasjoner EP 838217 A2, WO 99/40896 A1

(57) Sammendrag

Oppfinnelsen vedrører et slankende kosmetisk preparat som inneholder minst en forbindelse som induserer produksjonen av IL-6 ved adipocytter blandet med en NPY-antagonist og/eller en α_2-antagonist og med en eksipiens for kosmetisk preparat.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører kosmetiske preparater som inneholder slankende aktive substanser.

De aktive substanser som er tilstede i det kosmetiske preparat er en antagonist av reseptorene for nevropeptid Y i det etterfølgende betegnet NPY, en antagonist av α2 reseptorene og et induseringsmiddel for produksjonen av interlevkin-6 i det etterfølgende betegnet IL-6.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører således et slankende kosmetisk preparat, kjennetegnet ved at det omfatter minst:
- en komponent som induserer produksjon av IL-6 ved adipocytter, idet komponenten er oppnådd ved fermentering av *Rhodotorula* sp stammen deponert ved C.N.C.M. de l' Institut Pasteur under nummer I-1844, eller av dens produserende mutanter,
- en α_2-antagonist-komponent, idet komponenten er oppnådd ved fermentering av *Bacillus licheniformis* stammen deponert ved C.N.C.M. de l' Institut Pasteur under nummer I-1778, eller av dens produserende mutanter,
- en NPY-antagonist-komponent, idet komponenten er oppnådd ved fermentering av *Streptomyces* sp stammen deponert ved C.N.C.M de l' Institut Pasteur under nummer I-1132, eller av dens produserende mutanter,
i en blanding med en eksipiens for kosmetiske preparater.

I en utførelsesform av det slankende kosmetiske preparat er komponenten for topisk påføring.

EP patentsøknad 838 217 beskriver et slankende kosmetisk preparat som inneholder en NPY antagonist og en α2 antagonist. De aktive substanser i dette preparatet er oppnådd ved fermentering av to mikroorganismer deponert ved C.N.C.M. de l'Institut Pasteur hvor de ble registrert under henholdsvis referansene I 1332 og I 1778. I den foreliggende beskrivelse vil disse aktive substanser betegnes henholdsvis substans A og substans B. Det slankende kosmetiske preparatet inneholdende disse vil betegnes preparat Am1.

Dette slankende preparatet Am1 virker på det subkutane fettvev og kontrollerer frigjøringen av fettet lagret i adipocyttene.

Ved å blokkere α2 og NPY reseptorene, gjør preparatet Am1 det mulig å rense de hypertrofiske adipocytter og å unngå enhver ny overdreven adipocyttlagring ved å tillate ekspresjon av β reseptorene hvis prolipolyttiske aktivitet normalt er maskert av de antilipolyttiske α2 og NPY reseptorer som i stor utstrekning er i overskudd i de

subkutane fettvev. Preparatet Am1 gjør det således mulig å virke effektivt på utstrømningen av fettsyrene lagret i adipocyttene.

Preparatene i samsvar med den foreliggende oppfinnelsen opprettholder denne aktiviteten men supplerer den, på den ene siden, ved en retarderende virkning på inntredenen av fettsyrer som bruker seg selv ved en reduserende effekt på produksjonen av LPL, enzymet som er ansvarlig for inntredenen av fettsyrer inn i cellen, og på den annen side, på hyperplasiet av adipocyttene. Denne uventede supplerende effekt oppnås ved en substans som er i stand til å indusere produksjonen av IL-6 ved adipocyttene. Denne substansen produseres ved en mikroorganisme deponert ved C.N.C.M. de l'Institut Pasteur registrert under referansen I 1844. Denne aktive substansen vil i det etterfølgende betegnes substans C.

I lang tid vurdert utelukkende for sin rolle som energireserve, har adipocyttene gjennom de siste få årene bevist endokrine og sekretoriske cellefunksjoner (Ailhaud G. *et al* Médecine/Science 1998, *14*, 858–864). Leptin illustrerer perfekt denne nye sekretoriske funksjonen til adipocytten. Dette proteinet produseres spesifikt ved den modne adipocytt. Det er involvert i regulering av metthet, idet det også er ment å være involvert i reguleringen av fettdepoter. Adipocytten er således ansvarlig for produksjonen av faktorer med autokrin og parakrin aktivitet som vil modulere fysiologien til fettvevet.

Spesielt er det svært nylig blitt påvist at den endokrine funksjon til adipocytten utøves på to spesifikke mediatorer:

- lysofosfatidinsyre (LPA), en lipidfaktor hvis produksjon medieres ved aktiveringen av α2 reseptoren og hvis funksjon består i rekruttering av nye adipocytter (Valet P. *et al.* J. Clin. Invest. 1998, *101*(7), 1431–1438).

- Il-6, som er et multifunksjonelt cytokin.

Substans C er kjent som et induseringsmiddel for produksjonen av IL-6 ved keratinocyttene. Dens produksjonsmetode er beskrevet i internasjonal patentsøknad WO 99/40896. Den utøver en effekt på hudaldring.

Intet kunne indikere at denne substansen (produsert av mikroorganismen I 1844) dessuten ville ha utøvet en dobbelt virkning på adipocyttene.

I den senere tid har undersøkelser vist at fettcellene kunne produsere Il-6 hvis funksjon ved adipocyttnivået består i å undertrykke syntesen av LPL, enzymet ansvarlig for inntredenen av fettsyrer i fettcellen (Greenberg A.S. *et al.* Cancer Research 1992, 52, 4113–4116).

Produksjonen av Il-6 ved cellene i det subkutane fettvev korreleres positivt med en økning i kroppsmasseindeksen (Mohamed Ali V. *et al.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997, *82*, 4196–4200) men er også forskjellig i overensstemmelse med opprinnelsen til fettvevet.

I fete individer frigjør således basaladipocytter samlet fra omentalområdet 2 til 3 ganger mer IL-6 enn de subkutane adipocytter (Fried S.K. *et al.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998, *83*, 847–860).

I tillegg til kapasiteten av IL-6 til å redusere produksjonen av LPL ved adipocyttene, kunne Il-6 til sist også gjennom inhibering virke på differensieringen av adipocyttforløpercellene (Hauner H. *et al.* 8th International Congress on Obesity 1999, 47–53).

IL-6 viser seg derfor som et cytokin som har en autokrin virkning (på LPL) og en parakrin virkning (på preadipocyttene) for å bremse utviklingen av det subkutane fettvev.

Som alle cytokiner er imidlertid IL-6 et pleiotropisk glykoprotein, dvs. at det utviser forskjellige virkninger avhengig av cellen som produserer det. Ved nivået for adipocytten vil Il-6 således ha virkninger av en fullstendig forskjellig type i forhold til dem som allerede er kjent med keratinocytten.

Spesielt, i adipocytten, nedregulerer IL-6 syntetisert ved cellen innholdet og derfor aktiviteten av enzymet som er ansvarlig for inntredenen av fett.

Preparatene i samsvar med oppfinnelsen gjør det således mulig å kontrollere fenomenet med inntreden og utstrømning av fettsyrer inkluderende lagring og hypertrofi av adipocyttene. Den gjør det også mulig å virke på adipocytthyperplasi.

Det er kjent at dannelsen av nye adipocytter skjer hos mennesker gjennom hele livet til individene. "Sovende" fettceller er således blitt isolert i eldre individer uansett deres kjønn (Ailhaud G. *et al.* Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 1992, *16*(2), 517–521; Spiegelman B *et al.* Cell 1996, *87*, 377–389; Hauner *et al.* J. Clin. Invest. 1989, *84*, 1663–1670).

Utviklingen av fettvevet resulterer fra en økning i størrelsen av adipocyttene etter en overdreven akkumulering av fettsyrer, såvel som fra rekrutteringen av nye fettceller oppnådd fra multiplikasjonen og differensieringen av adipocytt-forløperceller, preadipicyttene (Valet P. *et al.* J. Clin. Invest. 1998, *101*(7), 1431–1438).

Denne rekrutteringen av nye adipocytter medieres av oppløselige faktorer produsert ved de hypertrofiske adipocytter: særlig ved LPA via stimuleringen av α2 reseptoren, og ved IL-6 via dens kontrollerende evne på preadipocytt-differensiering.

Blokkeringen av α2 reseptoren er derfor slik at, parallelt med dens fordelaktige virkning på lipolyse, undertrykkelse av frigjøringen av LPA tillates, fordelaktig med en inhibering av rekrutteringen av nye adipicytter.

IL-6 begrenser modningen av preadipocyttene til differensierte adipocytter. Adipocyttstimuleringen av produksjonen av dette cytokinet ved induseringsmiddelet for Il-6 forsterker denne egenskapen.

Kombinasjonen av substans B, inhibitor av reseptoren, og av substans C, induseringsmiddel for IL-6, er derfor slik at en økt og fornyende effektivitet på hyperplasien av fettcellene tillates. Tilsetningen av substans A til denne kombinasjonen gjør det mulig å oppnå et slankende preparat som virker på flere virkningsmekanismer, nemlig hypertrofi og hyperplasi.

Det er blitt utført undersøkelser for å påvise aktiviteten av den aktive substansen oppnådd fra mikroorganismen I 1844, eller substans C, på de modne adipocytter og på adipocytt-differensieringen.

Et slankende kosmetisk preparat er nå blitt fremstilt, i overensstemmelse med oppfinnelsen, som inneholder substanser A, B og C og som i det etterfølgende vil betegnes Am2.

Slankeeffekten til Am2 har vært gjenstand for klinisk undersøkelse.

De biologiske virkningene av substans C *in vitro* er blitt undersøkt på murin-linjen 3T3-L1. Denne preadipocytt-linjen, rutinemessig dyrket i DMEM-medium (Dubelco's Minimum Essential Medium) beriket med 10% føtalt kalveserum har egenskapen med differensiering til modne adipocytter i nærvær av induseringsmidler slik som insulin og indometacin (Slieker L.J. Biochem. Biophys. Res. Com. 1998, *251*, 225–229). Åtte til ti døgn etter induseringen av differensiering utviser 3T3-L1 cellene egenskapene til

modne adipocytter. Denne passeringen fra stadiet med umoden celle til stadiet med funksjonell adipocytt kan vurderes morfologisk ved tilsynekomsten av intracytoplasmatiske lipidlagringsvesikler som er synlige under mikroskop eller som kan påvises biokjemisk ved å måle produksjonen av leptin, hormonet for metthet produsert utelukkende av modne adipocytter.

Innvirkningen av substans C på adipocyttaktiviteten ble evaluert på to nivåer. På den ene siden, ved å måle kapasiteten av dette aktive middel til å modulere produksjonen av adipocytt IL-6 og, på den andre siden, ved å evaluere dets effekt på differensiering til modne adipocytter.

1- Effekt av substans C på produksjonen av IL-6 ved de modne adipocytter 3T3-L1

Modne adipocytter 3T3-L1 (høstet etter 10 dager med differensiering indusert ved kombinasjonen insulin (5 µg/ml) og indometacin (125 µm)) stimuleres med substans C ved 1% (volum/volum) i 24 timer. Kultursupernatanten fjernes deretter og dens IL-6 innhold måles ved hjelp av ELISA (Enzym Linked Immunosorbent Assay) i overensstemmelse med leverandørens instruksjoner (R&D Sytems, Abingdon, GB). Mengden av utskilt IL-6 sammenlignes med den av en kontrollkultur behandlet kun med løsningsmiddelet for substans C (blanding etanol/vann (50/50), fortynnet 1/100 i kulturmediet) og av en kultur stimulert med et referanse IL-6 induseringsmiddel, TNF-α ved 50 ng/ml (Fried S.K. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1998, *83*, 847–860). Figur 1 viser at substans C stimulerer produksjonen av IL-6 fra adipocyttene 3T3-L1 ved en faktor på omtrent 5 sammenlignet med løsningsmiddel-kontrollkulturen (henholdsvis 43 pg/ml mot 9 pg/ml), dvs. 83% av effekten oppnådd med referanse-induseringsmiddelet (52 pg/ml).

De oppnådde resultatene viser, på den ene siden, at substans C gjenkjenner adipocyttene som induksjonsmål og, på den annen side, at under virkningen av substans C økes basalproduksjonen av IL-6 ved adipocyttene med en faktor på 5, dvs. 83% av den maksimale virkning oppnådd med den positive kontrollen.

En slik økning gjør det mulig, idet det tas hensyn til de kjente egenskaper til IL-6, i et første tilfelle å se for seg en reduksjon i syntesen av enzymet fylt med inntredenen av fettsyrene, LPL, og så etter dette en reduksjon i inntredenen av fettsyrene.

2- Effekt av substans C på adipocytt-differensiering

Formålet for denne andre undersøkelsen var å identifisere effektene av substans C på dannelsen av nye adipocytter.

Innvirkningen av substans C på differensieringen av preadipocyttene 3T3-L1 til modne adipocytter undersøkes på den ene siden ved å evaluere syntesen av hormonet leptin, en markør av adipocytt-differensiering, og på den annen side ved å iaktta under mikroskop dannelsen av intracytoplasmatiske lipidvesikler, andre indikatorer på den funksjonelle omdanning til modne adipocytter.

I alle tilfeller innføres substans C i kulturen ved 1% (volum/volum) ved begynnelsen av differensieringsprosessen (indusert som ovenfor) og opprettholdes frem til slutten av denne. Syntesen av leptin evalueres annenhver dag ved hjelp av ELISA-analyse (R&D Systems, Abingdon, GB).

Figur 2 viser at i nærvær av substans C forblir produksjonen av leptin ved et ekstremt lavt nivå gjennom de 10 dagene for forsøket og er markert lavere (≤ 200 pg/ml) enn det som iakttas i kontrollkulturen som, som forventet, ser sitt leptinnivå øke fra den andre dagen etter induksjonen av differensiering, og øker opp til et maksimumsplatå på 1200–1400 pg/ml fra den 6. dagen. Inhiberingen av syntesen av leptin ved substans C utgjør den første parameteren for blokkeringen av adipocytt-differensieringsprosessen.

Den andre tilveiebringes ved forsøket vist i figur 3 som indikerer at etter 10 dager med differensiering utvikler kontrollcellene en morfologi av modne adipocytter inneholdende store lipidvesikler som okkuperer praktisk talt hele det cytoplasmatiske rom (A), mens de samme cellene behandlet med substans C forblir ved et svært umodent stadium med noen få uvanlige vesikler som har en mye mindre størrelse (B).

Ved anvendelse av 3T3-L1 modellen, alminnelig anvendt i litteraturen for undersøkelse av adipocyttfunksjoner, er det blitt påvist at substans C har dobbeltvirkningen med stimulering, i modne adipocytter, av produksjonen av IL-6 og med inhibering, i forløperceller, av omdanningen til modne adipocytter. Substans C virker derfor oppstrøms ved å avverge adipocyttmodning og nedstrøms ved stimulering, ved nivået for de modne adipocytter, av produksjonen av et cytokin som er involvert i begrensning av lagringen av fettsyrer.

Disse resultatene underbygger den unike egenskapen til substansen til å indusere produksjonen av IL-6 ved adipocyttene hvis autokrine funksjon (på de produserende celler) og parakrine funksjon (på cellene i nærheten av de produserende cellene) utøves både på inntredenen av fettsyrer i de modne adipocytter, og på rekrutteringen av nye adipocytter, ved en terminering av differensieringen av preadipocyttene.

Innledende kliniske undersøkelser er blitt utført med slankepreparater i samsvar med oppfinnelsen som inneholder de 3 aktive substanser (i det etterfølgende betegnet preparat Am2).

To kliniske undersøkelser ble utført med preparat Am2.

Den første vedrører måling av tykkelsen av det subkutane fettvev, og den andre benytter centimetermåling.

1) Måling av tykkelsen av det subkutane fettvev.

Formålet for denne undersøkelsen er å vurdere den kliniske effektiviteten til det nye preparatet Am2 inneholdende de 3 aktive substanser.

Prosedyren som benyttes er beskrevet nedenfor.

Antall individer: 61 friske kvinnelige frivillige, inndelt i 2 grupper (31 individer som anvender slankepreparatet Am2 inneholdende de 3 aktive substanser, og 30 individer slankepreparatet Am1).

Produktene påføres to ganger daglig over det hele av lårene ved sirkulær massasje som stanses etter fullstendig inntrengning av produktet.

Vurderingen av effektiviteten ble bestemt over en periode på 2 måneder ved å måle tykkelsen av det subkutane fettvev ved T_0, $T_{28\ dager}$, $T_{56\ dager}$. Metoden som benyttes er den med ekkografi.

Stedet for målingen identifiseres ved et hudmerke og ved den høyde som sonden plasseres ved.

For å lette den vertikale identifisering og for å unngå enhver bevegelse eller sammentrykking av vevene under målingen, plasseres ekkografisonden på en stabil innretning, som kan justeres i høyde og uavhengig av operatøren.

Tre bilder oppnås i rekkefølge ved nivået for indentifikasjonsmerket. På hvert bilde utføres 3 målinger av tykkelse. Alle de således oppnådde 6 målinger gjør det mulig å oppnå en nøyaktighet på ± 1 mm.

Disse målingene suppleres med overvåkning av vekten til individene innbefattet i forsøket og med en analyse av egenvurderinger.

Signifikansen av resultatene evalueres ved hjelp av Student's T-test for parede grupper. Testen anvendes for råverdiene såvel som for variasjonen av disse parameterene over varigheten av forsøket (verdi uttrykt som T_0).

Uten hensyn til gruppen som vurderes, forble gjennomsnittsvekten stabil under hele varigheten av undersøkelsen og er derfor sannsynligvis ikke ansvarlig for variasjonen i målingen av tykkelsen av det subkutane fettvevet i lårene.

Betingelsene valgt ved undersøkelsen gjør det ikke mulig å bekrefte en signifikant slankende effekt for preparat Am1: Etter 1 måned med påføring iakttas en reduksjon på 0,8% av det subkutane fettvev og ved 2 måneder iakttas en reduksjon på 2,6%.

Preparat Am2 gjør det mulig å oppnå en svært signifikant slankende effekt fra den 28. dagen med påføring ($p<10^{-5}$): Reduksjonen i det subkutane fettvev iakttatt med preparat Am2 er -2,2% ved 1 måned og -4,3% ved 2 måneder med påføring.

1) Centimetermåling

Prosedyren nedenfor ble benyttet.

Antall individer: 39 kvinnelige frivillige inndelt i 2 grupper: 20 mottok preparat Am1 og 19 preparat Am2.

Produktene påføres to ganger per dag i 2 måneder.

Vurderingen av den slankende effektiviteten ble vurdert ved centimetermåling ved T_0, $T_{28\ dager}$ og $T_{56\ dager}$ ved nivået av lårene (ved 3 cm under rompeballe-furen), på det høyre og på det venstre.

Uten hensyn til gruppen som vurderes, er gjennomsnittsvekten i alt vesentlig konstant under hele varigheten av undersøkelsen og er derfor sannsynligvis ikke ansvarlig for variasjonene i målingen av tykkelsen av det subkutane fettvev i de ulike undersøkte områder.

Tabell 1 viser de signifikante resultater oppnådd ved centimetermåling.

Tabell 1: Resultater oppnådd ved centimetermåling

	% av individer		Reduksjonsområde	
Preparat	1 måned	2 måneder	1 måned	2 måneder
Preparat Aml	30	45	1-2,0 cm	1-2,0 cm
Preparat Am2	72	73	1-3,5 cm	1-2,5 cm

Preparat Am2 har en bedre slankende aktivitet sammenlignet med T_0 enn preparat Am1, fra en måned med påføring.

Sammenligning av resultatene oppnådd etter disse to undersøkelsene gjør det mulig å identifisere et markert fortrinn ved preparat Am2 i forhold til dets placebo, og åpenbarer også en bedre yteevne til preparat Am2 sammenlignet med preparat Am1.

Selv om en del av virkningsmåten deles gjennom substanser A + B og deres effektivitet på lipolyse, forsterkes således intensiteten av de fordelaktige virkninger oppnådd med den nye formelen Am2 på grunn av virkningen til substans C på inntredenen av fettsyrer i adipocyttene.

Kombinasjonen av disse virkningene, underbygget av aktiviteten på rekrutteringen av nye adipocytter, gjør det mulig å redusere viktigheten av det eksisterende fettvev og å hindre utviklingen av dette.

Ved fremstillingen av preparatene i samsvar med den foreliggende oppfinnelse, blir de således dannede ekstrakter blandet med vandige eller ikke-vandige løsningsmidler og med konvensjonelle fortynningsmidler som er forenlige med en topisk anvendelse så vel som med de aktive komponentene av det samme preparatet. Passende løsningsmidler og/eller fortynningsmidler vil velges i overensstemmelse med deres evne til å transportere den aktive komponent av ekstraktet i henhold til oppfinnelsen inn i det subkutane fettlag.

Disse preparatene inneholder generelt eksipienser eller tilsetningsstoffer valgt fra de bestanddeler som vanligvis benyttes i preparater som er ment for lokal påføring avhengig av kravet til de spesielle formuleringer som man ser for seg.

De kan for eksempel inneholde fortykningsmidler, lindrende midler, bløtgjøringsmidler, stabiliseringsmidler, konserveringsmidler, antiskummingsmidler, surfaktanter, antioksydasjonsmidler, fargemidler og/eller pigmenter, og velluktende midler.

De kan også inneholde andre aktive komponenter som har enten en effekt av den samme typen, for eksempel produkter som bidrar til reguleringen av lipolyse/ lipogenese eller produkter som er nyttige i denne typen topisk preparat slik som stimuleringsmidler for syntesen av kollagen, inhibitorer av kollagenase eller elastase, og vasobeskyttelsesmidler.

De kosmetiske preparater i henhold til den foreliggende oppfinnelse inneholder substanser A, B eller C i forhold på mellom 0,00001% og 5% i forhold til den totale vekten av preparatet, i form av en blanding med eksipienser som alminnelig anvendes for fremstilling av kosmetiske formuleringer for påføring på huden.

De nevnte forhold kan variere innen det ovenfor angitte området avhengig av den iboende aktivitet til forbindelsene innbefattet i preparatet. Komponentene A, B og C er foretrukket tilstede i forhold på 0,0001% til 2%.

En fordelaktig form av preparatene i samsvar med oppfinnelsen er et fluid som påføres topisk ved hjelp av en klebende bærer, i det etterfølgende betegnet "plaster", idet dette plasteret tillater kontrollert diffusjon av de aktive komponenter.

Preparatene i henhold til den foreliggende oppfinnelse har god stabilitet og kan oppbevares i den periode som er nødvendig for bruk ved temperaturer mellom 0°C og 60°C uten at der er sedementering av bestanddelene eller separasjon av fasene, eller en reduksjon i aktivitet som kan bringe deres anvendelse i fare.

Disse preparatene tolereres svært bra, idet de ikke utviser noen fototoksisitet og påføring av disse på huden i lengre perioder ikke innebærer noen bivirkning.

Fra de første påføringene er hudlindringen jevn, idet huden blir mer spenstig og fast. Etter påføring i en måned viser den slankende virkningen seg, tilsynekomsten av "appelsinhud" avtar synlig og figuren blir slankere.

EKSEMPEL 1

Slankende preparat i form av et sprøyteplaster

Råmaterialer	Mengde vekt%
Demineralisert vann	qs 100
Covacryl AC (natriumpolyakrylat)	0,8
Covacryl RM (natriumpolyakrylat)	1,4
PVP K30 (PVP)	0,2
Covacryl A15 (akrylat-kopolymerer)	7
Covacryl E14 (akrylat-kopolymerer)	3
Covaplast (acetyltributyl-citrat/trietylcitrat/trioktyl-trimellitat/etyllaktat	2,5
Simusol 98 (Oleth-20)	0,5
Dermosoft octiol (etylheksandiol)	0,5
Substans A	0,14
Substans B	0,007
Substans C	0,5
Drivgass (butan)	

EKSEMPEL 2

Slankende preparat i form av et sprøyteplaster

Råmaterialer	Mengde vekt%
Demineralisert vann	qs 100
CMC 7 LF (cellulose/gummi)	0,5
Natrosol 250 HX (hydroksetylcellulose)	0,3
Aquatrix part B (vann og karboksymetylchitosan og paraben)	13
Demineralisert vann	20
Aquatrix part A (demineralisert vann og PVP)	13
Phenonip (fenoksyetanol, metylparaben, propylparaben, butylparaben, etylparaben)	1
Simusol 98 (Oleth-20)	1
Substans A	0,08
Substans B	0,004

Substans C	0,25
Drivgass (butan)	

Eksempel 3
Slankende preparat i form av en gel

Råmaterialer	Mengde vekt%
Demineralisert vann	qs 100
Trilon B (tetranatrium EDTA)	0,2
Corbopol 2980 (karbomer)	0,5
Glyserin	3,0
Demineralisert vann	20
Lubragel MS (polyglyseryl-metakrylat og propylenglykol)	5,0
Dipropylenglykol	3,0
Butylenglykol	5,0
Phenonip (fenoksyetanol, metylparaben, propylparaben, butylparaben, etylparaben)	0,65
Trietanolamin	0,5
Substans A	0,10
Substans B	0,01
Substans C	0,1

Eksempel 4
Slankende preparat i form av en emulsjon

Råmaterialer	Mengde vekt%
Demineralisert vann	qs 100
Trietanolamin	0,85
Lanette 16 (cetylalkohol)	0,5
Miglyol 812 (kapryl/caprin-triglyserid)	2,5
Stearin TP (stearinsyre)	1,5
Super Hartolan (lanolinalkohol)	0,2
Silicone DC 200 fluid (dimetikon eller simetikon SI RAL)	0,5
Generol 122N (soyabønne-glycin)	1,0
Tegin (glyserylstearat SE)	1,0

Myglyol 840 (propylenglykol-dikaprylat/edikaprat)	7,0
Eutanol G (alkohol)	1,5
Montane 60 (Sorbitan-stearat)	0,43
Montanox 60DF (Polysorbate 60)	0,57
Carbopol 981 2% oppløsning (karbomer)	13,0
Butylenglykol	6,0
Phenonip (fenoksyetanol, metylparaben, propylparaben, butylparaben, etylparaben)	1,0
DL-α-tokoferolacetat (tokoferylacetat)	0,1
Substans A	0,02
Substans B	0,001
Substans C	0,3

EKSEMPEL 5

Slankende preparat i form av en emulsjonsgel

Råmaterialer	**Mengde vekt%**
Vann	qa 100
Trilon B (tetranatrium EDTA)	0,03
Natrosol 250 HX(hydroksyetylcellulose)	0,25
Pemulen TR-1(acrylatkopolymer)	0,20
Butylenglykol 1,3 ren	5
Dipropylenglykol	3
Trietanolamin	0,2
Phenonip (fenoksyetanol, metylparaben, propylparaben, butylparaben, etylparaben)	1
DC 2502 (cetyldimetikon)	4
Dermol 105 (isodekylneopentanoat)	3
Natriumhyaluronat	0,01
Veragel flytende 1:1 (Aloe Barbadensis gel)	1
Substans A	0,15
Substans B	0,1
Substans C	0,05

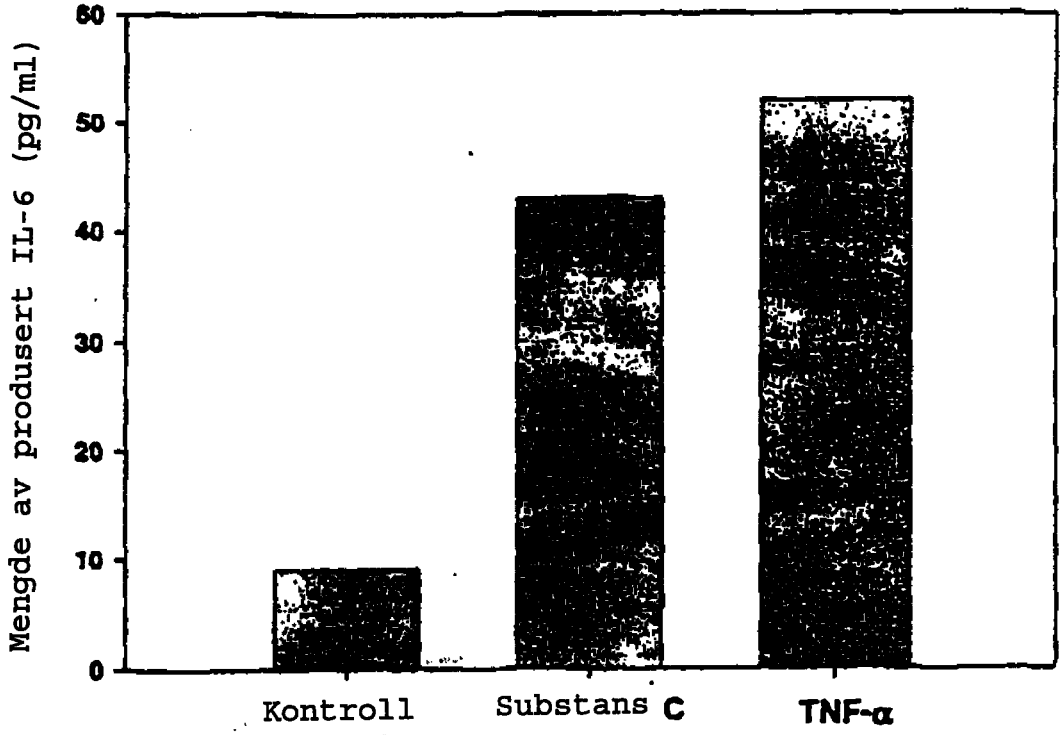
PATENTKRAV

1. Slankende kosmetisk preparat, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter minst:

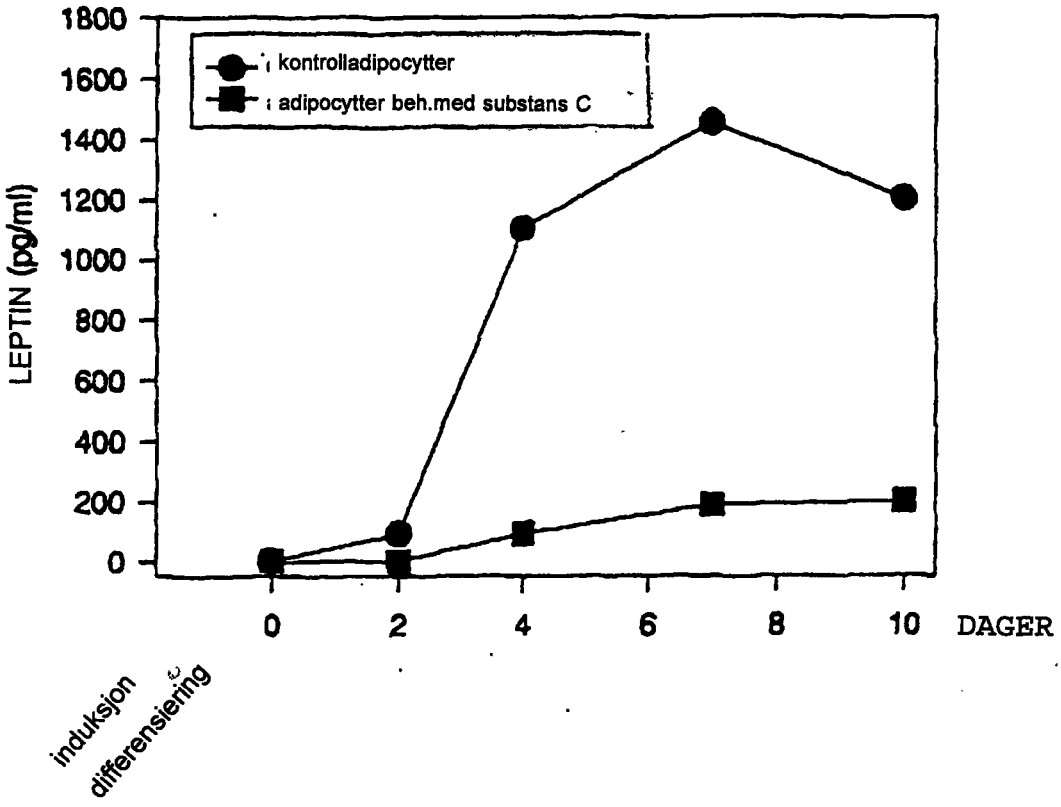
- en komponent som induserer produksjon av IL-6 ved adipocytter, idet komponenten er oppnådd ved fermentering av *Rhodotorula* sp stammen deponert ved C.N.C.M. de l' Institut Pasteur under nummer I-1844, eller av dens produserende mutanter,
- en α_2-antagonist-komponent, idet komponenten er oppnådd ved fermentering av *Bacillus licheniformis* stammen deponert ved C.N.C.M. de l' Institut Pasteur under nummer I-1778, eller av dens produserende mutanter,
- en NPY-antagonist-komponent, idet komponenten er oppnådd ved fermentering av *Streptomyces* sp stammen deponert ved C.N.C.M de l' Institut Pasteur under nummer I-1132, eller av dens produserende mutanter,

i en blanding med en eksipiens for kosmetiske preparater.

2. Slankende kosmetisk preparat som angitt i krav 1, idet komponenten er for topisk påføring.

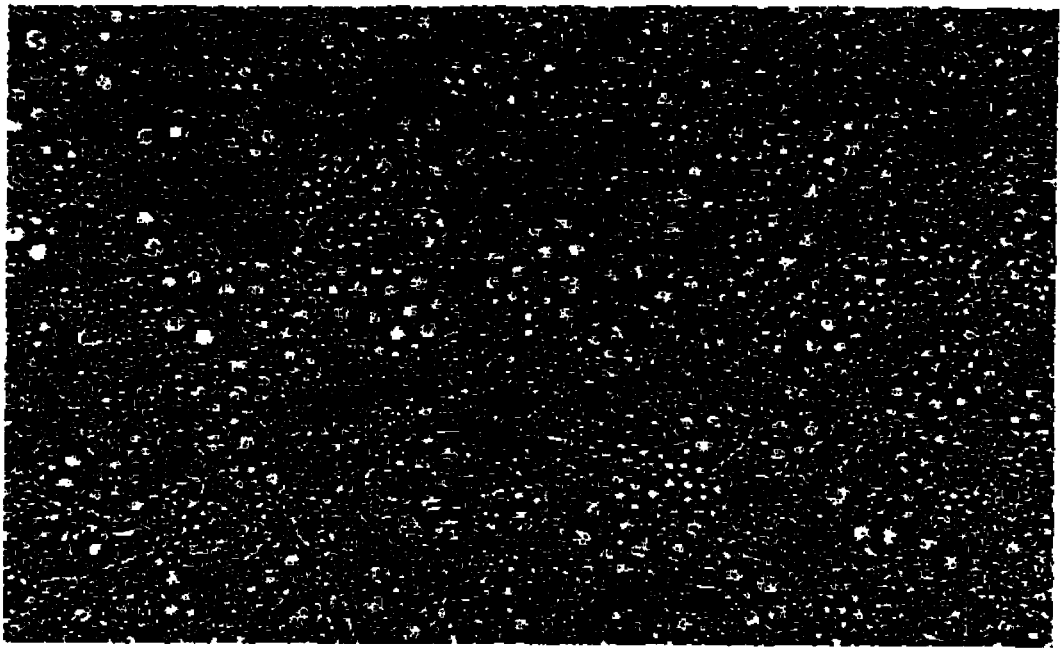


FIGUR 1: Virkning av substans C på syntesen av adipocytt IL-6.

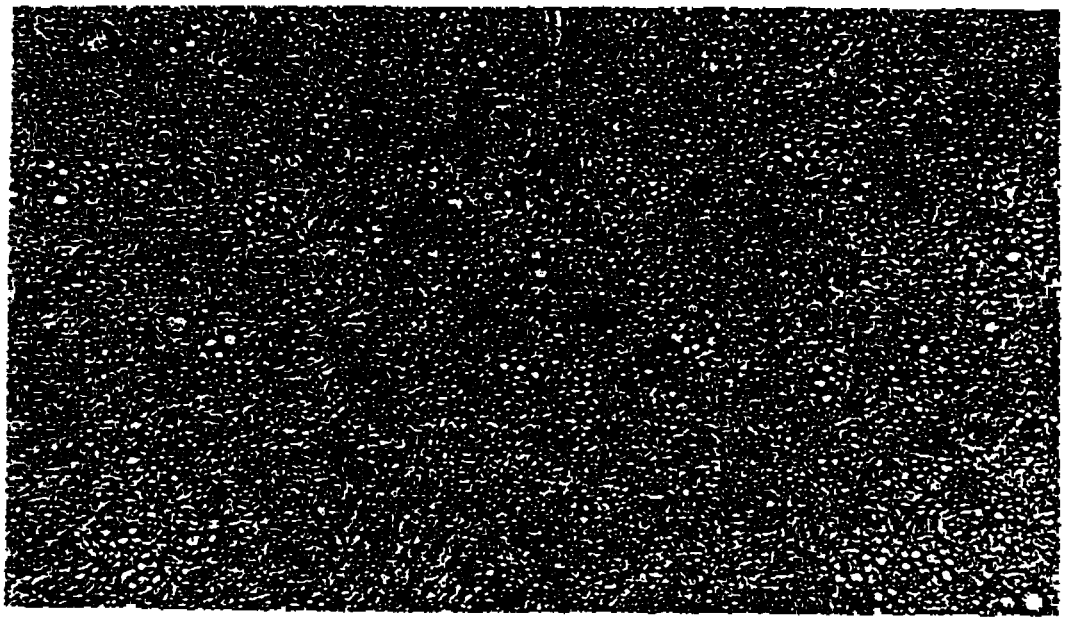


FIGUR 2: Virkning av substans C på adipocytt-differensiering.

A



B



FIGUR 3: Virkning av substans C på dannelsen av lipidvesikler i de modne adipocytter 3T3-L1.